

MODULATOREN DER KALIUMKANÄLE TWIK-1, TASK-1, GIRK1, SK2 ODER PCN1 ZUR BEHANDLUNG VON ARRHYTHMIEN, KORONARER HERZKRANKHEITEN ODER BLUTHOCHDRUCK

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Kaliumkanal-Modulatoren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzrhythmusstörungen, koronaren Herzkrankheiten sowie Bluthochdruck oder einer Kombination der genannten Erkrankungen.

Die Zellen des Sinusknotens im rechten Vorhof des Herzens haben die Funktion eines physiologischen Schrittmachers, da dort in regelmäßigen Intervallen eine elektrische Erregung ihren Ursprung hat. Verantwortlich für die Erregungsleitung ist eine Membranpotentialänderung, die durch die Konzentration verschiedener Ionen auf beiden Seiten einer Zellmembran bestimmt wird ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  und  $\text{Ca}^{2+}$ ). Diese Ionen passieren die Zellmembran durch ionenselektive Kanäle, die aus mehreren Untereinheiten bestehen und zusammen eine Pore bilden. Während einer Herzaktion (Systole) durchläuft die Herzmuskelzelle ein Aktionspotential, das sich aus den Phasen 0-3 zusammensetzt und an dem alle drei o. g. Typen von Ionenkanälen beteiligt sind. Die Aktion beginnt mit einer raschen Depolarisation (Phase 0), an der vor allem  $\text{Na}^+$ -Kanäle beteiligt sind, gefolgt von einer transienten, unvollständigen Repolarisation (Phase 1) die in die lang anhaltende Plateauphase (Phase 2) übergeht und an der vor allem  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle beteiligt sind. Die Phase 3 repräsentiert die Repolarisation und ist damit für die Wiederherstellung des Ruhezustandes verantwortlich. Der zur Repolarisation notwendige  $\text{K}^+$ -Ausstrom wird durch Kaliumkanäle vermittelt. Während des gesamten Aktionspotentials ist die Membran vor einem weiteren depolarisierenden Reiz geschützt, sie ist refraktär (1).

Bei Arrhythmien kommt es entweder zu Störungen der Erregungsbildung, der Erregungsleitung oder einer Kombination aus beiden. Ursache hierfür können Ischämien, entzündliche Erkrankungen des Herzmuskels aber auch Intoxikationen oder vegetative Einflüsse sein. Substanzen und Verfahren, die die Erregungsbildung oder Weiterleitung beeinflussen, werden therapeutisch zur Behandlung von Arrhythmien eingesetzt. Substanzen, die den repolarisierenden  $\text{K}^+$ -Strom verzögern und dadurch Aktionspotentialdauer und Refraktärzeit verlängern, gehören zu den sog. Klasse-III-Antiarrhythmika von denen zur Zeit in Deutschland Amiodaron und Sotalol zugelassen sind (1).

Beide Substanzen sind allerdings keine selektiven Kaliumkanalblocker. So zeigt Sotalol neben einer Blockade verschiedener  $\text{K}^+$ -Kanäle (z. B. HERG) auch antagonistische Eigenschaften für beta-adrenerge Rezeptoren während Amiodaron neben HERG auch den L-Typ  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanal und  $\text{Na}^+$ -Kanäle blockiert (1), (2).

Ebenso wie die anderen Klassen von Antiarrhythmika besitzen auch die Klasse-III Kaliumkanalblocker ein beträchtliches pro-arrhythmisches Potential, welches auf die gleichzeitige Beeinflussung der Kaliumkanäle im Ventrikel zurückgeführt wird und den klinischen Einsatz limitiert. Insofern kommt der Identifizierung von bevorzugt im Vorhof exprimierten Kaliumkanälen als möglichen Antiarrhythmika-targets eine besondere Bedeutung zu, da hierdurch die Nebenwirkungen, die bis zu tödlichem Kammerflimmern reichen, gesenkt werden könnten (3).

5 Neben Kaliumkanalblockern wie Sotalol und Amiodaron sind auch anti-arrhythmische Wirkungen von Kaliumkanalöffnern z. B. für den ATP-abhängigen Kaliumkanal beschrieben (4).

In der vorliegenden Arbeit wurden mittels Affymetrix-MicroArray-Technologie Gene identifiziert, 10 die im humanen Herz differentiell zwischen linkem Vorhof und linkem Ventrikel exprimiert werden. (s. Fig. 1). Die Verifizierung der differentiellen Expression ausgewählter Gene erfolgte mittels Real-time PCR (TaqMan). Dabei zeigte sich, dass bei allen 6 untersuchten Patienten die Kaliumkanäle TWIK-1 (5), TASK-1 (6), GIRK1 (7), SK2 (8) und PCN1 (9) deutlich stärker im Vorhof als im Ventrikel exprimiert werden (s. Fig. 3).

15 Die vorliegende Erfindung betrifft daher die Verwendung von Modulatoren der zuvor genannten Kaliumkanäle zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder der Prophylaxe der oben genannten Krankheiten.

Kaliumkanalmodulatoren im Sinne der vorliegenden Offenbarung sind Substanzen welche die Öffnungsduer der genannten Kaliumkanäle verlängern oder verkürzen.

20 Modulatoren im Sinne der Erfindung sind alle Substanzen, die eine Veränderung der biologischen Aktivität der Kanäle bewirken. Besonders bevorzugte Modulatoren sind Nukleinsäuren inklusive „locked nucleic acids“, „peptide nucleic acids“ und „Spiegelmers“, Proteine inklusive Antikörper und niedermolekulare Substanzen, ganz besonders bevorzugte Modulatoren sind niedermolekulare Substanzen.

25 Die Erfindung betrifft die Verwendung von Modulatoren der Kaliumkanäle TWIK-1, TASK-1, GIRK1, SK2 oder PCN1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien), koronarer Herzkrankheiten oder Bluthochdruck.

Desweiteren betrifft die Erfindung die Verwendung von Modulatoren der Kaliumkanäle TWIK-1, TASK-1, GIRK1, SK2 oder PCN1 mit einem  $IC_{50}$  von  $< 1 \mu M$ , besonders bevorzugt von  $< 100 nM$  30 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien), koronarer Herzkrankheiten oder Bluthochdruck.

Ein weiterer Erfindungsgegenstand ist eine Methode zum Screenen von Testverbindungen zur Identifizierung von Modulatoren der Kaliumkanäle TWIK-1, TASK-1, GIRK1, SK2 oder PCN1, welche geeignet sind für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien), koronarer Herzkrankheiten oder Bluthochdruck.

5 Gegenstand der Erfindung ist ebenfalls eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend einen Modulator oder mehrere Modulatoren der Kaliumkanäle TWIK-1, TASK-1, GIRK1, SK2 oder PCN1 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien), koronarer Herzkrankheiten oder Bluthochdruck.

10 Erfindungsgegenstand ist des weiteren die Verwendung von Modulatoren der Kaliumkanäle TWIK-1, TASK-1, GIRK1, SK2 oder PCN1 für die Regulation der Aktivität der entsprechenden Kaliumkanäle in einem Lebewesen einschließlich des Menschen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien), koronarer Herzkrankheiten oder Bluthochdruck.

15 Die Erfindung betrifft auch Modulatoren der Kaliumkanäle TWIK-1, TASK-1, GIRK1, SK2 oder PCN1 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien), koronarer Herzkrankheiten oder Bluthochdruck.

20 Erfindungsgemäß ist ebenfalls die Verwendung von Modulatoren von Genprodukten, welche im humanen Herz differentiell zwischen linkem Vorhof und linkem Ventrikel exprimiert werden, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Arrhythmien, koronaren Herzkrankheiten, Bluthochdruck und den Folgen der Atherosklerose. Da in Abhängigkeit von der Funktion des Genproduktes durchaus auch eine verstärkte Expression im Ventrikel bevorzugt sein kann (z. B. für den Endothelin A-Rezeptor), wird hier der Begriff differentielle Genexpression verwendet.

25 Ein weiterer Erfindungsgegenstand ist eine Methode zum Screenen von Testverbindungen zur Identifizierung von Modulatoren von Genprodukten, welche im humanen Herz differentiell zwischen linkem Vorhof und linkem Ventrikel exprimiert werden, die geeignet sind für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien), koronarer Herzkrankheiten oder Bluthochdruck.

30 Gegenstand der Erfindung ist ebenfalls eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend einen Modulator oder mehrere Modulatoren von Genprodukten, welche im humanen Herz differentiell zwischen linkem Vorhof und linkem Ventrikel exprimiert werden, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien), koronarer Herzkrankheiten oder Bluthochdruck.

Erfindungsgegenstand ist des weiteren die Verwendung von Modulatoren von Genprodukten, welche im humanen Herz differentiell zwischen linkem Vorhof und linkem Ventrikel exprimiert werden, für die Regulation der Aktivität der entsprechenden Genprodukte in einem Lebewesen einschließlich des Menschen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien), koronarer Herzkrankheiten oder Bluthochdruck.

5

Die Erfindung betrifft auch Modulatoren von Genprodukten, welche im humanen Herz differentiell zwischen linkem Vorhof und linkem Ventrikel exprimiert werden, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien), koronarer Herzkrankheiten oder Bluthochdruck.

10 Substanzen, die eine modulierende Wirkung auf die Aktivität der genannten Kanäle haben, können mit dem unten beschriebenen Assay identifiziert werden (Screening).

Die Testung der anti-arrhythmischen Wirkung *in vivo* erfolgt mit dem unten beschriebenen Tierversuch.

#### Beschreibung der Figuren

**Figur 1:** Tabellarisch aufgelistet sind Gene, die bei allen 6 untersuchten Patienten übereinstimmend differentiell exprimiert zwischen Vorhof und Ventrikel gefunden wurden.

**Figur 2:** Tabellarisch aufgelistet sind die Genbank Accession-Nummern der mittels TaqMan-PCR verifizierten Gene sowie die dafür verwendeten Primer/Sonden-Sequenzen.

15 **Figur 3:** Dargestellt ist die relative mRNA-Expression der Kaliumkanäle TWIK-1, TASK-1, GIRK1 SK2 und PCN1 in humanen Herzen (linker Vorhof [schwarz] und linker Ventrikel [weiss]).

**Figur 4:** Dargestellt ist die relative Proteinexpression des Kaliumkanals TASK-1 in humanen Herzen als Mittelwert aus allen 6 Patienten. (linker Vorhof [schwarz] und linker Ventrikel [weiss]).

**Beispiele****Beispiel 1: Identifizierung differentiell exprimierter Gene zwischen humanem Ventrikel und Vorhof**

Kleine Stücke (ca. 0,5 g) vom linken Ventrikel bzw. vom linken Vorhof explantierter Herzen 5 wurden mit Einverständnis der Spender vom Herzzentrum Halle (Prof. Morawietz) erhalten. Die Gesamt-RNA hieraus wurde nach Homogenisierung der Gewebe mittels RNAesy-Säulen (Fa. Qiagen) gemäß der Anleitung isoliert. Die Umschreibung von jeweils 10 µg Gesamt-RNA in cDNA, deren anschließende lineare Amplifikation sowie die Hybridisierung der biotinylierten 10 cRNA auf humanen HG-U133A Arrays erfolgte gemäß dem „Affymetrix User Guide“ unter Verwendung von Superscript-II (Fa. Gibco) und des „High Yield cRNA labeling Kits (Fa. Enzo). Der HG-U133A Array erlaubt prinzipiell die simultane mRNA-Analyse von ca. 22.600 humanen 15 Genen. Die Auswertung der Arrays erfolgte mit der Software MAS 5.0 (Fa. Affymetrix) und Gene Spring 5.0 (Fa. Silicon Genetics). In Fig. 1 sind die Gene zusammengefasst, die in allen 6 untersuchten Patienten zwischen Vorhof und Ventrikel differentiell exprimiert wurden: Angegeben ist der Quotient der normierten Expression aus Vorhof und Ventrikel, und zwar jeweils als 20 Mittelwert aus allen 6 Probanden.

Die mittels Array zwischen Vorhof und Ventrikel gefundene differentielle Expression der Kaliumkanäle TWIK-1, TASK-1, GIRK1, SK2 und PCN1 wird durch die Quantifizierung der mRNA in einer Echtzeit-Polymerasenkettenreaktion verifiziert (10). Hierzu wird die Gesamt-RNA wie oben beschrieben aus den humanen Myokardproben isoliert und je 1 µg davon zur Entfernung 25 von Kontaminationen genomischer DNA mit 1 Einheit DNase I (Fa. Gibco) für 15 min bei Raumtemperatur umgesetzt. Die Inaktivierung der DNase I erfolgt durch Zugabe von 1 µl EDTA (25 mM) und nachfolgendes Erhitzen auf 65°C (10 min). Anschließend wird im selben Reaktionsansatz die cDNA-Synthese gemäß der Anleitung zum „SUPERSCRIPT-II RT cDNA synthesis kit“ (Fa. Gibco) durchgeführt und das Reaktionsvolumen mit destilliertem Wasser auf 200 µl aufgefüllt.

Für die PCR wird zu je 5 µl der verdünnten cDNA-Lösung 7,5 µl Gemisch von Primer und Sonde sowie 12,5 µl TaqMan-Reaktionslösung [Universal Master Mix (Fa. Applied Biosystems)] gegeben. 30 Die Endkonzentration der Primer ist jeweils 300 nM, die der Sonde 150 nM. Die Sequenzen der Primer sowie die Genbank Accession-Nummern der analysierten Gene sind in Fig. 2 angegeben. Die Identifizierung geeigneter Primer- und Sondensequenzen erfolgte mit dem Programm Primer Express 5.0 (Fa. Applied Biosystems), die PCR erfolgt auf einem ABI-Prism-SDS-7700-Gerät (Fa. Applied Biosystems) gemäß der Anleitung des Herstellers. Aufgezeichnet wird bei der Real-time PCR der sog. Ct-Wert, der für das betreffende Gen im untersuchten Gewebe erhalten wird. Dieser

entspricht dem Zyklus, in dem die Fluoreszenzintensität der freigesetzten Sonde ca. 10 Standardabweichungen über dem Hintergrundsignal liegt. Je niedriger der Ct-Wert, umso früher beginnt also die Vervielfältigung, d. h. je mehr mRNA ist in der ursprünglichen Probe enthalten. Zum Ausgleich eventueller Schwankungen bei der cDNA-Synthese wird in allen untersuchten Geweben auch die Expression eines sog. „Haushaltsgenes“ analysiert. Dieses sollte in allen Geweben ungefähr gleich stark exprimiert werden. Für die Normierung der Kaliumkanalexpressionen wurde für Vorhof und Ventrikel einheitlich β-Actin verwendet. Für die graphische Darstellung der relativen mRNA-Expression wird für jedes Gen und jedes Gewebe der dCt-Wert berechnet. Der dCt-Wert ist die Differenz zwischen dem Ct-Wert des untersuchten Kaliumkanals und dem Ct-Wert des Haushaltsgens im jeweiligen Gewebe. Aus diesem Wert wird nach folgender Formel die relative Expression rE berechnet:  $rE = 2^{(20-dCt)}$  Diese ist in Fig. 3 als dimensionslose Zahl angegeben.

Für den Kaliumkanal TASK-1 wurde unter Verwendung eines käuflichen Antikörpers (Fa. Santa Cruz) die Protein-Expression analysiert. Hierzu wurden kleine Gewebestücke (ca. 50 mg) in 1 X PBS (mit 1 % Triton) homogenisiert und nach Zentrifugation und Konzentrationsbestimmung (BCA-Tet, Fa. Pierce) ein Western Blot durchgeführt (10 % Nupage-Gel). Die Detektion erfolgte mittels des ECL-Systems (Fa. Amersham) unter Verwendung eines HRP-konjugierten Anti-goat IgG-Antikörpers. Der belichtete Film wurde in einem Bioimager (Fa. Fuji) densitometrisch ausgewertet. Das Ergebnis in Fig. 4 als dimensionslose Zahl angegeben.

## 20 Beispiel 2: Identifizierung von Kaliumkanalmodulatoren

Die Identifizierung von Kaliumkanalmodulatoren erfolgt in einem zellulären Assay bei dem CHO-Zellen den jeweiligen Ionenkanal rekombinant exprimieren und unter Verwendung des potential-sensitiven Farbstoffs Dye B aus dem „FLIPR membrane potential assay kit“ (Fa. Molecular Probes). Eine Depolarisation der Zellen durch eine chemische Substanz führt zu einer vermehrten Aufnahme des Farbstoffs „Dye B“ und dadurch zu einer erhöhten intrazellulären Fluoreszenzintensität. Eine Hyperpolarisation der Zelle durch eine chemische Substanz führt dagegen zu einer Abnahme der Farbstoffkonzentration in der Zelle und damit auch zu einer Abnahme der Fluoreszenzintensität, da die Quantenausbeute von Dye B in wässriger Lösung geringer ist. Zur Messung werden konfluente Zellen verwendet, die nach Entfernen des Mediums entsprechend den Vorschriften des Kit-Herstellers (Molecular Probes) bei Raumtemperatur mit dem Farbstoff Dye B beladen werden. Die Fluoreszenzmessung erfolgt ebenfalls bei Raumtemperatur in einer Fluobox (Fa. Tecan) bei einer Anregungswellenlänge von 520 nm und einer Absorptionswellenlänge von 575 nm, wie zum Beispiel beschrieben in (11).

**Beispiel 3: Testung der *in vivo* Wirkung von Kaliumkanalmodulatoren**

Der Einfluss der Kaliumkanalmodulatoren auf die Herzfrequenz wird an narkotisierten Ratten untersucht. Hierzu werden männliche Wistaratten (250-300g) mit 10mg/kg Thiobutabarital i. p. (Inactin, Byk Gulden) narkotisiert und anschließend getötet. Nach Thoraxeröffnung wird das Herz freigelegt, der rechte Vorhof isoliert und unter einer 1g-Vorspannung in einer 30°C warmen Krebs-Henseleit-Lösung (in einem 10 ml Organbad) aufbewahrt. Diese Lösung wird mit Carbogen (95% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub>) bei pH 7.2-7.4 begast. Die Vorhöfe schlagen spontan und nach Aufzeichnung einer Kontrollperiode (Parameter: Frequenz) werden die Testsubstanzen in einer Dosisreihe appliziert. Pro Dosis wird die Veränderung der Frequenz im Vergleich zu Placebo-behandelten Kontrollen ausgewertet.

**Beispiel 4: Kaliumkanalmodulator-Formulierungen**

Die Kaliumkanalmodulatoren können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Strecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal, intravenös oder parenteral, insbesondere oral oder intravenös. Sie kann aber auch durch Inhalation über Mund oder Nase, beispielsweise mit Hilfe eines Sprays erfolgen, oder topisch über die Haut.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwas 0,001 bis 10 mg/kg, bei oraler Anwendung vorzugsweise etwa 0,005 bis 3 mg/kg Körpergewicht zur Erzielen wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die

genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

## Literatur

1. Forth, Henschler, Rummel; Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie; Urban & Fischer Verlag München, 8. Auflage 2001, 429-433
- 5 2. Numaguchi H. et al., Probing the interaction between inactivation gating and Dd-solatol block of HERG, Circ. Res. 11 (2000) 1012-1018.
3. Nattel, S. et al., Evolution, mechanisms, and classification of antiarrhythmic drugs: focus on class III actions, Am. J. Cardiol. 84 (1999) 11R-19R.
- 10 4. Workmann, A. J. et al., A K(ATP) channel opener inhibited myocardial reperfusion action potential shortening and arrhythmias.
5. Lesage, F. et al., TWIK-1, a ubiquitous human weakly inward rectifying K<sup>+</sup> channel with a novel structure, EMBO J. 15 (1996) 1004-1011.
6. Duprat, F. et al., TASK, a human background K<sup>+</sup> channel to sense external pH variations near physiological pH, EMBO J. 16 (1997) 5464-5471.
- 15 7. Stoffel, M. et al., Human G-protein-coupled inwardly rectifying potassium channel (GIRK1) gene (KCNJ3): localization to chromosome 2 and identification of a simple tandem repeat polymorphism, Genomics 21 (1994) 254-256.
8. Desai, R. et al., Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channels in human leukemic Jurkat T cells. Molecular cloning, biochemical and functional characterization, J. Biol. Chem. 275 (2000) 39954-39963.
- 20 9. Tamkun M. et al., Molecular cloning and characterization of two voltage-gated K<sup>+</sup> channel cDNAs from human ventricle, FASEB J. 5 (1991) 331-337.
10. Heid C. et al., Real time quantitative PCR, Genome Res. 6 (1996) 986-9954.
11. EP906572(B1)

Patentansprüche

1. Verwendung von Modulatoren oder eines Modulators der Kaliumkanäle TWIK-1, TASK-1, GIRK1, SK2 oder PCN1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien), koronarer Herzkrankheiten oder Bluthochdruck.  
5
2. Eine Methode zum Screenen von Testverbindungen zur Identifizierung von Modulatoren der Kaliumkanäle TWIK-1, TASK-1, GIRK1, SK2 oder PCN1, welche geeignet sind für die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien), koronarer Herzkrankheiten oder Bluthochdruck.
- 10 3. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend einen Modulator oder mehrere Modulatoren der Kaliumkanäle TWIK-1, TASK-1, GIRK1, SK2 oder PCN1 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien), koronarer Herzkrankheiten oder Bluthochdruck.
- 15 4. Modulator der Kaliumkanäle TWIK-1, TASK-1, GIRK1, SK2 oder PCN1 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien), koronarer Herzkrankheiten oder Bluthochdruck.
- 20 5. Verwendung von Modulatoren von Genprodukten, welche im humanen Herz differentiell zwischen linkem Vorhof und linkem Ventrikel exprimiert werden, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien), koronaren Herzkrankheiten, oder Bluthochdruck.

Fig. 1

<b>Gen</b>	<b>x-fach stärker im Vorhof MW n = 6</b>	<b>Genbank-Acc. No.</b>
sarcolipin	9,6	NM_003063
myosin, light polypeptide 4, alkali; atrial, embryonic	9,2	M36172
A kinase (PRKA) anchor protein 3	8,7	NM_006422
potassium channel, subfamily K, member 1 (TWIK-1)	6,7	U90065
up-regulated by BCG-CWS	5,6	AB040120
myosin, heavy polypeptide 6, cardiac muscle, alpha (cardiomyopathy, hypertrophic 1)	5,3	D00943
titin immunoglobulin domain protein (myotilin)	5,2	NM_006790
signal transducer and activator of transcription 4	4,9	NM_003151
nuclear receptor subfamily 2, group F, member 1 (COUP-TF 1)	4,2	AI951185
NADP-dependent retinol dehydrogenase/reductase	4,2	NM_005771
natriuretic peptide precursor B	4,2	NM_002521
desmocollin 1	4,1	NM_004948
potassium voltage-gated channel, shaker-related subfamily, member 5 (KCNA5)	4,0	NM_002234
secreted frizzled-related protein 1	4,0	NM_003012
phospholipase A2, group II A (platelets, synovial fluid)	3,8	NM_000300
keratin 18	3,7	NM_000224
dickkopf homolog 3 (Xenopus laevis)	3,7	NM_013253

- 2/13 -

<b>Gen</b>	<b>x-fach stärker im Vorhof</b>	<b>Genbank-Acc. No.</b>
	<b>MW n = 6</b>	
natriuretic peptide precursor A	3,5	M30262
guanine nucleotide binding protein (G protein), beta 5	3,4	NM_006578
potassium channel, subfamily K, member 3 (TASK-1)	3,3	NM_002246
H factor 1 (complement)	3,1	X04697
up-regulated by BCG-CWS	3,0	NM_022154
phosphodiesterase 8B	3,0	AK023913
cartilage oligomeric matrix protein (pseudoachondroplasia, epiphyseal dysplasia 1, multiple)	2,9	NM_000095
complement component 3	2,7	NM_000064
sparc/osteonectin, cwcv and kazal-like domains proteoglycan (testican)	2,7	AF231124
phospholipase C, beta 1 (phosphoinositide-specific)	2,7	AL049593
actin, alpha 2, smooth muscle, aorta	2,7	NM_001613
chromosome 1 open reading frame 15	2,6	AF288395
corin	2,6	NM_006587
myosin light chain 2a	2,5	NM_021223
transmembrane 6 superfamily member 1	2,4	NM_023003
FK506 binding protein 11, 19 kDa	2,4	NM_016594
visinin-like 1	2,4	NM_003385
angiotensin II receptor, type 1	2,4	NM_004835

- 3/13 -

<i>Gen</i>	x-fach stärker im Vorhof  MW n = 6	Genbank-Acc. No.
H factor (complement)-like 2	2,3	X56210
NY-REN-58 antigen	2,3	NM_016122
similar to neuralin 1	2,2	AL049176
Duffy blood group	2,1	NM_002036
transgelin	2,0	NM_003186
potassium intermediate/small conductance calcium-activated channel, subfamily N, member 2	2,0	NM_021614
endothelin receptor type A	2,0	NM_001957
spermidine/spermine N1-acetyltransferase	2,0	NM_002970
transmembrane 4 superfamily member 2	2,0	NM_004615
B-cell translocation gene 1, anti-proliferative	2,0	NM_001731
phospholipase A2, group V	1,9	AL158172
fibulin 1	1,9	Z95331
spermidine/spermine N1-acetyltransferase	1,9	M55580
peptidylglycine alpha-amidating monooxygenase	1,9	BF038548
spermidine/spermine N1-acetyltransferase	1,9	BE971383
hephaestin	1,9	NM_014799
Ras-related-associated-with-diabetes-	1,9	NM_004165
growth hormone receptor	1,8	NM_000163
peptidylglycine alpha-amidating monooxygenase	1,8	NM_000919

- 4/13 -

<i>Gen</i>	x-fach stärker im Vorhof  MW n =6	Genbank-Acc. No.
WNT1 inducible signaling pathway protein 2	1,8	NM_003881
melanophillin	1,8	NM_024101
B-cell translocation gene 1, anti-proliferative	1,8	AL535380
adipose specific 2	1,8	NM_006829
reticulon 4	1,8	AF333336
protein kinase, AMP-activated, gamma 2 non-catalytic subunit	1,8	NM_016203
proteolipid protein 2 (colonic epithelium-enriched)	1,8	NM_002668
CD44 antigen (homing function and Indian blood group system)	1,8	BE903880
T-box 5	1,8	NM_000192
actinin, alpha 1	1,7	AI082078
D123 gene product	1,7	NM_006023
Ris	1,7	NM_016563
complement component 1, r subcomponent	1,7	AL573058
peroxiredoxin 1	1,7	L19184
S100 calcium binding protein A4 (calcium protein, calvasculin, metastasin, murine placental homolog)	1,6	NM_002961
annexin A4	1,6	NM_001153
phospholipase A2, group V	1,6	NM_000929
tubulin, beta polypeptide	1,6	NM_001069

- 5/13 -

<b>Gen</b>	<b>x-fach stärker im Vorhof MW n = 6</b>	<b>Genbank-Acc. No.</b>
prostaglandin I2 (prostacyclin) synthase	1,6	NM_000961
Homo sapiens clone 24416 mRNA sequence	1,6	AV712602
complement component 7	1,6	NM_000587
epidermal growth factor receptor pathway substrate 8	1,6	NM_004447
aldo-keto reductase family 1, member C2 (dihydrodiol dehydrogenase 2; bile acid binding protein; 3-alpha hydroxysteroid dehydrogenase, type III)	1,6	M33376
C1q and tumor necrosis factor related protein 1	1,6	NM_030968
reticulon 4	1,5	AB015639
CD47 antigen (Rh-related antigen, integrin-associated signal transducer)	1,5	BG230614
hypothetical protein FLJ10097	1,5	AL523320
peptidylglycine alpha-amidating monooxygenase	1,5	AI022882
glutathione peroxidase 3 (plasma)	1,5	AW149846
catenin (cadherin-associated protein), alpha-like 1	1,5	NM_003798
DKFZP586A0522 protein	1,5	NM_014033
integrin associated protein mRNA	1,5	Z25521
homolog of yeast long chain polyunsaturated fatty acid elongation enzyme 2	1,5	AL136939
reticulon 4	1,5	AF320999
annexin A1	1,5	NM_000700

- 6/13 -

<i>Gen</i>	<i>x-fach stärker im Vorhof</i> <i>MW n = 6</i>	<i>Genbank-Acc. No.</i>
HIV-1 TAR RNA binding protein (TARBP-b)	1,5	L22453
DEK oncogene (DNA binding)	1,5	NM_003472
CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP), delta	1,5	NM_005195
aldo-keto reductase family 1, member A1 (aldehyde reductase)	1,5	NM_006066
KDEL (Lys-Asp-Glu-Leu) endoplasmic reticulum protein retention receptor 2	1,4	NM_006854
tropomyosin 1 (alpha)	1,4	Z24727
hydroxysteroid (17-beta) dehydrogenase 12	1,4	NM_016142
tissue inhibitor of metalloproteinase 3 (Sorsby fundus dystrophy, pseudoinflammatory)	1,4	NM_000362
ADP-ribosylation factor-like 5	1,4	NM_012097
nucleosome assembly protein 1-like 1	1,4	NM_004537
peptidylprolyl isomerase B (cyclophilin B)	1,4	NM_000942
delta-like 1 homolog (Drosophila)	0,1	U15979
myosin, light polypeptide 3, alkali; ventricular, skeletal, slow	0,1	NM_000258
HSKM-B protein	0,1	AF070592
ankyrin repeat domain 2 (stretch responsive muscle)	0,2	NM_020349

- 7/13 -

<b>Gen</b>	<b>x-fach stärker im Vorhof MW n =6</b>	<b>Genbank-Acc. No.</b>
KIAA1733 protein	0,2	AW054711
four and a half LIM domains 2	0,2	NM_001450
carboxypeptidase, vitellogenic-like	0,3	NM_031311
protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 3	0,3	NM_002829
myosin, light polypeptide 2, regulatory, cardiac, slow	0,3	AF020768
gamma-aminobutyric acid (GABA) A receptor, alpha 4	0,3	NM_000809
dihydropyrimidinase-like 4	0,3	NM_006426
hypothetical protein FLJ20156	0,4	NM_017691
hypothetical protein FLJ14054	0,4	NM_024563
potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 2	0,4	AF153820
hypothetical protein FLJ32389	0,4	AL551046
ribosomal protein L3-like	0,4	NM_005061
NDRG family member 4	0,4	AV724216
hairy/enhancer-of-split related with YRPW motif 2	0,4	NM_012259
Homo sapiens, clone MGC:8772 IMAGE:3862861, mRNA, complete cds	0,4	BG332462
isocitrate dehydrogenase 2 (NADP+), mitochondrial	0,4	U52144
likely ortholog of mouse limb-bud and heart gene	0,5	NM_030915
hypothetical protein FLJ21901	0,5	NM_024622

- 8/13 -

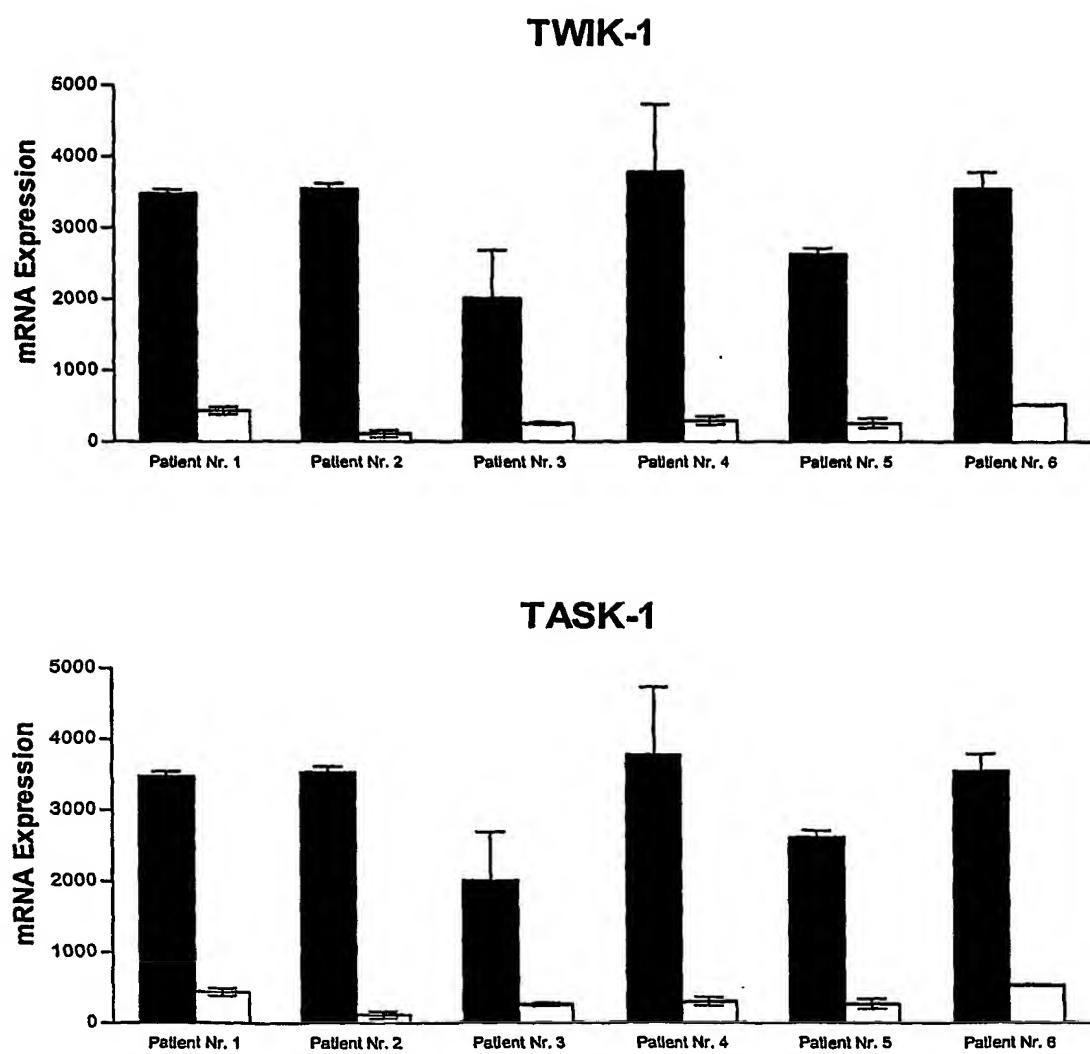
<b>Gen</b>	<b>x-fach stärker im Vorhof MW n =6</b>	<b>Genbank-Acc. No.</b>
phospholipase C-like 1	0,5	NM_006226
lipoprotein lipase	0,5	NM_000237
LRP16 protein	0,5	NM_014067
phosphofructokinase, muscle	0,5	U24183
LIM domain binding 3	0,5	AA211481
protein kinase (cAMP-dependent, catalytic) inhibitor alpha	0,6	NM_006823
potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 8	0,6	BF514158
H2B histone family, member Q	0,6	NM_003528
NS1-binding protein	0,6	AF205218
acetyl-Coenzyme A acetyltransferase 1 (acetoacetyl Coenzyme A thiolase)	0,6	NM_000019
hyaluronoglucosaminidase 1	0,6	AF173154
potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 4	0,6	NM_004981
ras-like protein TC10	0,6	BF348067
crystallin, mu	0,6	NM_001888
ubiquitin specific protease 13 (isopeptidase T-3)	0,6	NM_003940
ras-like protein TC10	0,7	BF348067
actin, alpha 1, skeletal muscle	0,7	NM_001100

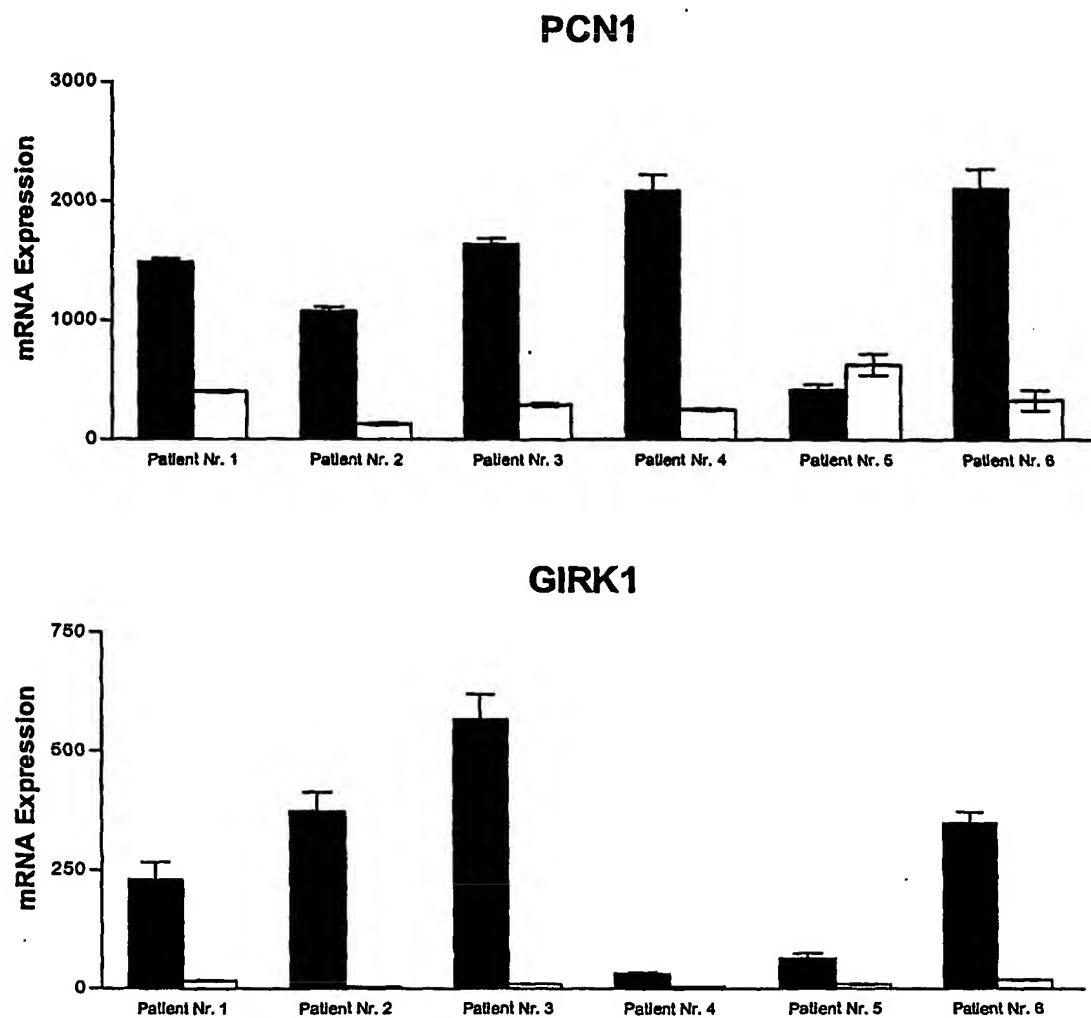
- 9/13 -

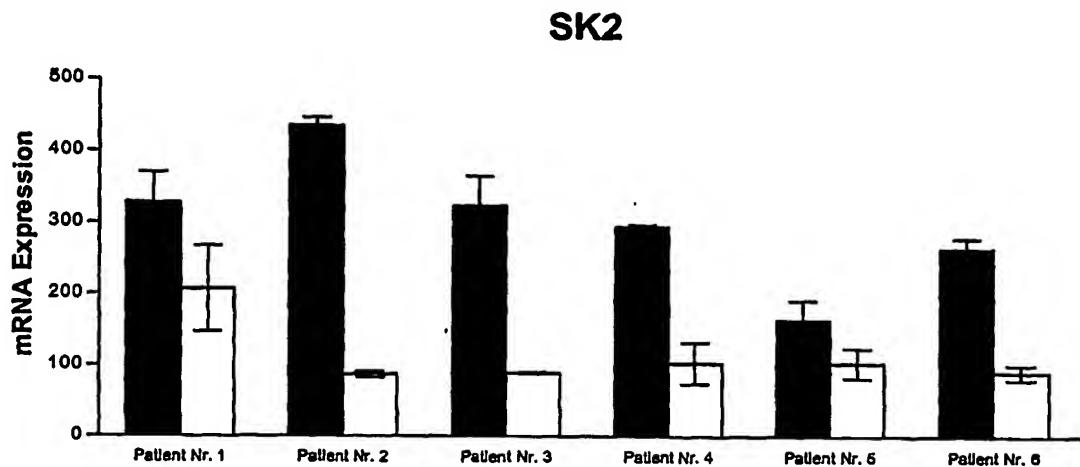
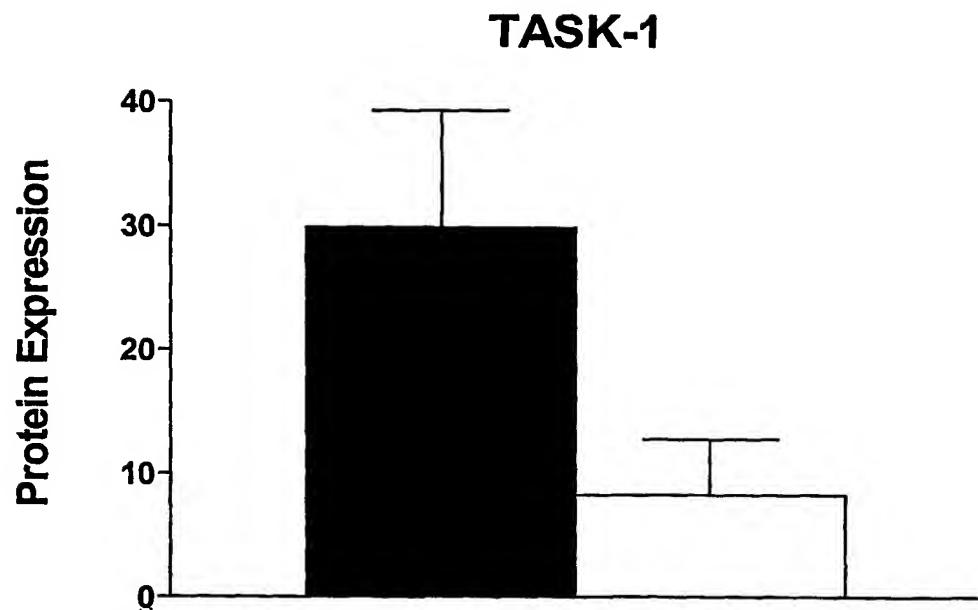
<b>Gen</b>	<b>x-fach stärker im Vorhof</b>	<b>Genbank-Acc. No.</b>
	<b>MW n =6</b>	
L-3-hydroxyacyl-Coenzyme A dehydrogenase, short chain	0,7	AF001903
heat shock 27kDa protein family, member 7 (cardiovascular)	0,7	NM_014424

**Fig. 2:**

<b>Gen</b>	<b>Genbank Accession Nummer.</b>	<b>Sequenz Primer 1</b>	<b>Sequenz Primer 2</b>	<b>Sequenz Sonde/“Probe“</b>
		<b>5‘-3‘</b>	<b>5‘-3‘</b>	<b>5‘-3‘</b>
TWIK-1	NM_002245	tgaagaaggacaaggacgagga	gcctggtgtgtgatcgagga	cagggtgcacatcatagagcatgaccaa
	SEQ ID NO:1	SEQ ID NO:2	SEQ ID NO:3	SEQ ID NO:4
TASK-1	AF065163	acgtctacgcggagggtgct	tctcgccgtcttgtacc	cacttccagtcctatgtgcgtgcct
	SEQ ID NO:5	SEQ ID NO:6	SEQ ID NO:7	SEQ ID NO:8
GIRK1	NM_002239	gttccacgcaacatttgaag	gggacgcacatgagaagcatt	cccacccacccttacagtgtgaaa
	SEQ ID NO:9	SEQ ID NO:10	SEQ ID NO:11	SEQ ID NO:12
SK2	AF239613	tgcacagccctggtag	tccatcatgaaattgtgcacg	tggcaaggaagctagaacttaccaaaggcaga
	SEQ ID NO:13	SEQ ID NO:14	SEQ ID NO:15	SEQ ID NO:16
PCN1	NM_002234	cagggAACCCATTCTCTAGCAT	tgtccccgtagcccacagt	acgccttctggggcagtggc
	SEQ ID NO:17	SEQ ID NO:18	SEQ ID NO:19	SEQ ID NO:20
beta-Aktin	NM_001101	tccaccctccagcagatgt	ctagaaggcatttgcgggtggac	atcagcaaggaggatgtacggatccg
	SEQ ID NO:21	SEQ ID NO:22	SEQ ID NO:23	SEQ ID NO:24

**Fig. 3**

**Fig. 3, Fortsetzung**

**Fig. 3, Fortsetzung****Fig. 4**

## SEQUENCE LISTING

<110> Bayer AG, BHC

<120> Vorhof-selektiv exprimierte Kaliumkanäle

<130> Le A 36 823

<160> 24

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1  
<211> 1901  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 1

gggcaggaag acggcgctgc ccggaggagc ggggcgggac ggcgcgcggg ggagcgggcg	60
gcgggcggga gccaggcccg ggcgggggcg ggggcggcgg ggccagaaga ggcggcgggc	120
cgcgtccgg ccggtctgcg gcgttggct tggctttggc tttggcggcg gcggtggaga	180
agatgctgca gtccctggcc ggcagctcggt gcgtgcgcct ggtggagcgg caccgctcg	240
cctggtgctt cggcttcctg gtgctggct acttgcata cctggatctt ggcgcagtgg	300
tcttcctcctc ggtggagctg ccctatgagg acctgcgcg ccaggagctg cgcaagctga	360
agcgcacgctt cttggaggag cacgagtgcc tgcgtgagca gcagctggag cagttccctgg	420
gccgggtgct ggaggccagc aactacggcg tgtcggtgct cagcaacgcc tcgggcaact	480
ggaactggga ctccacccctc gcgcctttctc tgcgcagcac cgtgcctcc accacaggtt	540
atggccacac cgtgcacccctt ctagatggag gtaaggcatt ctgcatacatc tactccgtca	600
ttggcattcc ctccacccctc ctgttccatgc cggctgtggc ccagcgcac accgtgcacg	660
tcacccgcag gcccgtccctc tacttccaca tccgcgtgggg cttctccaag caggtggtgg	720
ccatcgatcca tgcgcgtgc tttgggttttgc tcaactgtgc ctgcatttttc ttcatccccgg	780
ccgcgtgtttt ctcagtcctg gaggatgact ggaacttcctt ggaatccctt tattttgttt	840
ttatccctt gggcaccatt ggcctgggg attatgtgcc tggggaaaggc tacaatcaa	900
aattcagaga gctctataag attggatca cgtgttaccc gctacttggc cttattgcc	960
tgttgttagt tctggaaacc ttctgtgaac tccatgagct gaaaaaattc agaaaaatgt	1020
tctatgtgaa gaaggacaag gacgaggatc aggtgcacat catagagcat gaccaactgt	1080
ccttcctccatc gatcacagac caggcagctg gcatgaaaga ggaccagaag caaaatgagc	1140
cttttgtggc cacccagtc tctgcctgcg tggatggccc tgcaaacat tgagcgttagg	1200

- 2 -

atttgttgc	ttatgctaga	gcaccagggt	cagggtgcaa	ggaagaggct	taagtatgtt	1260
cattttatc	agaatgcaaa	agcgaaaatt	atgtcacttt	aagaaatagc	tactgtttgc	1320
aatgtcttat	aaaaaaacaa	aaaaaaaaga	cacatggAAC	aaagaagctg	tgaccccAGC	1380
aggatgtcta	atatgtgagg	aatgagatg	tccacctaaa	attcatatgt	gacaaaatta	1440
tctcgacctt	acataggagg	agaatacttg	aagcagtatg	ctgctgtgg	tagaagcaga	1500
ttttatactt	ttaactggaa	actttgggt	ttgcatttag	atcatttagc	tgatggctaa	1560
atagcaaaat	ttatatttag	aagcaaaaaa	aaaaagcata	gagatgtgtt	ttataaata	1620
gtttatgtgt	actggtttgc	atgtacccac	ccaaaatgat	tatTTTgga	gaatctaagt	1680
caaactca	atttataatg	cataggtaac	cattaactat	gtacatataa	agtataaata	1740
tgtttatatt	ctgtacatat	ggtttaggtc	accagatccot	agtgtatTC	tgaaactaag	1800
actatagata	ttttgtttct	tttgatttct	ctttatacta	aagaatccag	agttgctaca	1860
ataaaataag	gggaataata	aacttgagag	tgaataacca	t		1901

<210> 2  
<211> 22  
<212> DNA  
<213> artificial sequence

<220>  
<223> primer 1

<400> 2

tgaagaagga caaggacgag ga 22

<210> 3  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> artificial sequence

<220>  
<223> primer 2

<400> 3

gcctggtctg tgatcgagga 20

<210> 4  
<211> 27  
<212> DNA  
<213> artificial sequence

<220>  
 <223> probe

<400> 4

caggtgcaca tcatagagca tgaccaa

27

<210> 5  
 <211> 2590  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 5

tgcctgcgc ggagagcggc gagcgacgcc atgccccagg ccgcctccgg ggcagcagca	60
gcggcggccg gggccatgc gcggggccggg ggcgcggggg ggccggcggc ggccggggcg	120
ggacgatgaa gcggcagaac gtgcgcacgc tggcgtcat cgtgtgcacc ttcacctacc	180
tgctggtggg cgccgcggtc ttgcacgcgc tggagtcgga gcccgagctg atcgagcggc	240
agcggctgga gctgcggcag caggagctgc gggcgcgcta caacctcage cagggcggct	300
acgaggagct ggagcgcgtc gtgcgtgcgc tcaagccgca caaggccggc gtgcagtggc	360
gttcgcggg ctccattcac ttgcgcacca ccgtcatcac caccatcgcc tacgggcacg	420
cggcacccag cacggatggc ggcaaggtgt tctgcattttt ctacgcgtg ctgggcattcc	480
cgctcacgct cgtcatgttc cagagcctgg gcgcgcgcata caacacccttgcgttacc	540
tgctgcaccg cgccaagaag gggctggca tgcggcgcgc cgacgtgtcc atggccaaca	600
tggtgctcat cggcttc tgcgtcatca gcacgcgttg catcgccgc gcccgcatttc	660
cccaactacga gcactggacc ttcttcagg cctactacta ctgcattcac accctcacca	720
ccatcggttt cggcgactac gtggcgctgc agaaggacca'ggccctgcag acgcagccgc	780
agtacgtggc ttccagcttc gtctacatcc ttacgggcct cacggtcatac ggccgcatttc	840
tcaaccttgt ggtgcgtgc ttcatgacca tgaacgcgcga ggacgagaag cgcgacgcgc	900
agcacccgcgc gctgctcactcg cgcaacgggc aggccggcgg cggcggaggg ggtggcagcg	960
cgcacactac ggacacccgc tcacccacgg cggcagcggg cggcggcggc ttccgcac	1020
tctacgcggc ggtgcgtgcac ttccagtc tgcgtgttg cctgtgttac aagagccgc	1080
agaagctgca gtactccatc cccatgatca tccccggga cctctccacg tccgacacgt	1140
gcgtggagca gagccactcg tgcggggag gggggggccgc ctacagcgac acgcacgc	1200
gacgctgcct gtgcagcggg ggcacgcgtt cgcgcacgc ttcgggtgtcc acgggtctgc	1260
acagccctgtc caccttcgc ggcctcatga agcgcaggag ctccgtgtga ctgccccgag	1320
ggacctggag cacctggggg cgcggcggg ggacccctgc tgggaggcca ggagactgcc	1380

- 4 -

cctgctgcct tctgcccagt	1440
gggaccccgc acaacatccc	
tcaccactct cccccagcac	
ccccatctcc gactgtgcct	1500
gcttgcacca gccggcagga	
ggccgggctc tgaggacccc	
tggggccccc atcggagccc	1560
tgcaaattcc gagaatgtg	
aaacttggtg gggtcaggga	
ggaaggcag aagctggag	1620
cctccettcc ctttggaaaat	
ctaagaagct cccagtcctc	
agagaccctg ctggtaccac	1680
accccacctt cgagggggac	
ttcatgttcc gtgtacgtt	
gcatctctat ttatacctct	1740
gtcctgctag gtctcccacc	
ttcccttggt tccaaaagcc	
agggtgtcta tgtccaagtc	1800
acccctactc agccccactc	
cccttcctca tccccagctg	
tgtctcccaa octcccttcg	1860
tgttttttgc catggctttg	
cagttatgga gaaagtggaa	
acccagcagt ccctaaagct	1920
ggtccccaga aagcaggaca	
gaaagaagga gggacaggca	
ggcagcagga gggcgagct	1980
gggaggcagg aggcagcggc	
ctgtcagtct gcagaatgg	
cgcactggag gttcaagcta	2040
actggcctcc agccacattc	
tcatagcagg taggacttca	
gccttccaga cactgccctt	2100
agaatctgga acagaagact	
tcagactcac cataattgt	
gataattacc cactcttaaa	2160
tttgcgagt gattttttagc	
ctctgaaaac tctatgctgg	
ccactgattc ctttgagtct	2220
cacaaaaccc tacttaggtc	
atcagggcag gagttctcac	
tccatttta cagatgagaa	2280
tactgaggcc tggacaggtg	
aagtgaccag agagcaaaag	
gcaaagggt ggggctggg	2340
tgcagtggct cacacctgta	
ttcccaacac tttggaggo	
tgaggttggaa ggattgcttg	2400
agcccaggaa ttcgagacca	
gcctaggtga catagtgaga	
ccccatctct acaaaaaata	2460
aaaaattaac caggtgtgg	
ggcacgtgcc tgggagtccc	
agcgacttgg gaggctgagg	2520
tgggaggatt gtttgagcct	
gggaggtcga ggctgttagtg	
agccctgatt gcaccactgt	2580
actccagcct gggtgacagg	
gcaagaccct gtctcaaaaa	
aaaaaaaaaa	2590

<210> 6  
 <211> 19  
 <212> DNA  
 <213> artificial sequence

<220>  
 <223> primer 1

<400> 6  
  
 acgtctacgc ggaggtgct

19

<210> 7  
 <211> 18  
 <212> DNA

- 5 -

<213> artificial sequence

<220>

<223> primer 2

<400> 7

tctcgccgtc ttgttacc

18

<210> 8

<211> 26

<212> DNA

<213> artificial sequence

<220>

<223> probe

<400> 8

cacttccagt ccatgtgctc gtgcct

26

<210> 9

<211> 2890

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 9

ctccgtcccc ggggagaagg agagggcgctc gcagggggca gagaccgcag ctacacctggc

60

ggtgccgcggcc ccacccagga gcgctcgctt cgcccccttt cctcccccgc ccccacacct

120

ttatgtgtgc tagtttgcag cgcccaagctc ctgcgccttc gcttcgcgtt tgaatctggc

180

tgcgcccttc gtattatgtc tgcactccga aggaaatttg gggacgatta tcaggttagtg

240

accacatcggt ccagcggctc gggcttgcag ccccaaggggc caggccagga ccctcagcag

300

cagcttgcgtc ccaagaagaa gcggcagcgg ttcgtggaca agaacggccg gtgcaatgt

360

cagcacggca acctggggcag cgagacaagc cgctacactt cggacacctt caccacgctg

420

gtggacactca agtggcgctg gaacacttcttc atcttcatttc tcacctacac cgtggcctgg

480

cttttcatgg cgtccatgtg gtgggtgatc gcctacactc ggggcgaccc gaaacaaagcc

540

cacgtcggta actacacgccc ttgcgtggcc aatgtctata acttcccttc tgcccttc

600

ttcttcatcg agacggaggc caccatggc tatggctacc gatacatcac agacaagtgc

660

cccgagggca tcatcccttt cctcttccag tccatccctgg gtcctacgt ggacgccttc

720

ctcatcggtc gcatgttcat caagatgtcc cagcccaaga agcgcgccga gaccctcatg

780

- 6 -

ttcagcgagc acgcgggtgat ctccatgagg gacggaaaac tcacgcttat gttccgggtg 840  
ggcaacctgc gcaacagcca catggtctcc ggcgcagattc gctgcaagct gctcaaatct 900  
cggcagacac ctgaggggtga gttcccttccc cttgaccaac ttgaactgga tgttaggttt 960  
agtacagggg cagatcaact ttttcttgc tccccctca caatggcca cgtgatcgat 1020  
gccaaaagcc ccttttatga cctatcccag cgaagcatgc aaactgaaca gttcgagatt 1080  
gtcgcatcc tagaaggcat tgtggaaaca actggatga cttgtcaagc tcgaacatca 1140  
tatactgaag atgaagttct ttgggtcat cgtttttc ctgttaatttc cttagaagag 1200  
ggattcttta aagttgatta ctcccagttc catgcaacat ttgaagtccc caccccacct 1260  
tacagtgtga aagagcagga ggaaatgctt ctcatgtcgt ccccttaat agcaccagcc 1320  
ataactaaca gcaaagaaaag acataattct gtggaatgct tagatggact agatgatatt 1380  
actacaaaac taccatctaa gctgcagaaa attactggaa gagaagactt tcccaaaaaa 1440  
ctcttgagga tgagttctac aacttcagaa aaaggctaca gcttgggaga cttgcccattg 1500  
aaacttcaac gaataagttc agttccgggc aactcagaag aaaaactggt atctaaaacc 1560  
accaagatgt tatctgatcc catgagccag tctgtggctg atttgccacc aaagcttcaa 1620  
aagatggctg gaggagcagc taggatggaa gggAACCTTC cagccaaatt aagaaaaatg 1680  
aactctgatc gcttcacata acaaagcaact cccttaggca ttatTTAATG tttgatttag 1740  
taatagtcca atatttggcg atgaggtaat tctccctaag gaatctgaaa gtatattttc 1800  
ctcccagttc tacaagcata tttgagaacc cttcccttcc caagtattgc gaatgtgcag 1860  
aaagcaacag ttacggaggg aggacatcat aaggaagttt ttaacgggca tgtattatca 1920  
catcaagcat gcaataatgt gcaaattttt catttagttt tatggcatga tttatatatgt 1980  
gcataattttt attgtatattt ctggaaaaaa aatatatata tatattttaa ggggagatac 2040  
tctccctgac atttctaaaca tatgtattaa gccaaacatg agtgaatagc tttcaggcgc 2100  
ataaaaactaa atatatgtct gtgtgtgtgt gtgtatgtat acacacatat acatatatat 2160  
atacacatac atacacatac atacatacat acatatatat ctgataaaaat tgtatgtttt 2220  
tgttcaaagt tgttagttctt gtgcattttt actttattttt agtaggaagg ctactggcat 2280  
taattattaa taccaaatat tttagcccta aattttgtc attttaaaat ctgatttaat 2340  
gtttctgct gtttaagggtc ttgggagggtt ttcaattgttta ttatgtatgtt gagaatcaca 2400  
caagtttgc ctatctatgg ccctgcaaaa atataaccat tacatgtttt aattgtaaaat 2460  
tttagagcat accagttactc agtatacgat tgaacatttc ttatgtttt taaaagttgc 2520  
tagtactggg gagaaataat tggtgattaa tttgagaatt attcccttcc tagactaatt 2580  
aaaatctgga aatctgtttt gtatatgtatc taatacacaag atgagctctg aacaaacact 2640  
qaatcatgtt aatagacagt agccaaagttt tattgaatattt atcagaatct gtgtgaagtt 2700

- 7 -

acacaattaa ttgtccctgt ttcaactga gtaaattgga aacatttctt ttcttttctt 2760  
ggaaattttg tccattttaa aaaccaatca ttttaagaag acatgacaat gcaatgaaac 2820  
agatgataaa tatttatgtct taaaatatgt atgtctaatt gagtcctttt tttattctgt 2880  
tttcttgttt 2890

<210> 10  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> artificial sequence

<220>  
<223> primer 1

<400> 10

gttccacgca acatttgaag 20

<210> 11  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> artificial sequence

<220>  
<223> primer 2

<400> 11

gggacgacat gagaaggcatt 20

<210> 12  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> artificial sequence

<220>  
<223> probe

<400> 12

ccccacceac- cttacagtgt gaaaa 24

<210> 13  
<211> 2510  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

&lt;400&gt; 13

cggcggcagc	agcccatgcc	tccggtgcaa	cagctgcgcc	tcctccggtg	ccccggcgcc	60
gggggcggga	gataacctgt	ccctgctgt	ccgcacctcc	tcgccccggcg	gcgccttccg	120
gaccgcacc	tcctcgccgc	tgtcgggctc	gtcctgctgc	tgctgctgt	gctcgctcg	180
ccggggcagc	cagctcaatg	tgagcgagct	gacgcccgtcc	agccatgcca	gtgcgtccg	240
gcagcagtac	gcgcagcagt	ccgcgcagca	gtcggcgtcc	gcctcccagt	accaccagg	300
ccacagcctg	cagccgcgcg	ccagccccac	ggcagccctc	ggcagtctgg	gctccgcgc	360
cccgctctcg	caccaccacc	accacccgca	cccgccgcac	caccaggcacc	accagcccc	420
ggcgccgcgc	gagagcaacc	ccttcaccga	aatagccatg	agcagctgca	ggtacaacgg	480
gggcgtcatg	cggccgctca	gcaacttgag	cgcgtccgc	cgaaacctcc	acgagatgga	540
ctcagaggcg	cagccccctgc	agccccccgc	gtctgtcgga	ggaggtggcg	gcmcgtcc	600
cccgctctgca	gacgctgcgc	ccgcccgcgc	tgttcgtcc	tcagcccccg	agatcgtgg	660
gtctaagccc	gagcacaaca	actccaacaa	cctggcgtcc	tatggAACCG	gcccggagg	720
cagcaactgga	ggaggcggcg	gcgggtggagg	gagcgggcac	ggcagcagca	gtggcaccaa	780
gtccagcaaa	aagaaaaacc	agaacatcg	ctacaagctg	ggccacccggc	gcgcctgtt	840
cgaaaagcgc	aagcggctca	gcgactacgc	gctcatcttc	ggcatgttcg	gcacgtgg	900
catggtcatc	gagaccgagc	tgtcggtggg	cgcctacgac	aaggcgtcg	tgtattcctt	960
agctctgaaa	tgccttatca	gtctctccac	gatcatcctg	ctcggtctga	tcatcgtgt	1020
ccacgcccagg	gaaatacagt	tgttcatggt	ggacaatgga	gcagatgact	ggagaatagc	1080
catgacttat	gagcgtat	tcttcatctg	cttggaaata	ctgggtgtgt	ctattcatcc	1140
catacctggg	aattatacat	tcacatggac	ggccggcct	gccttcct	atgccccatc	1200
cacaaccacc	gctgatgtgg	atattat	atctatacc	atgttctaa	gactctatct	1260
gattgccaga	gtcatgctt	tacatagcaa	acttttca	gatgcctcct	ctagaagcat	1320
tggagactt	aataagataa	acttcaatac	acgttttgtt	atgaagactt	taatgactat	1380
atgcccagga	actgtactct	tggtttttag	tatctcatta	tggataattg	ccgcacggac	1440
tgtccgagct	tgtgaaaggt	accatgatca	acaggatgtt	actagcaact	tccttggagc	1500
gatgtggttg	atatcaataa	ctttctctc	cattggttat	ggtgacatgg	tacctaacac	1560
atactgtgga	aaaggagct	gttacttac	tggattatg	ggtgctgg	gcacagcc	1620
ggtggtagct	gtatgtggca	ggaagctaga	acttaccaa	gcagaaaaac	acgtgcacaa	1680
tttcatgatg	gatactcagc	tgactaaaag	agtaaaaaat	gcagctgcca	atgtactcag	1740
ggaaacatgg	ctaatttaca	aaaataaaaa	gtatgtgaaa	aagatagatc	atgcacaaat	1800
aagaaaaacat	caacgaaaaat	tcctgcaagc	tattcatcaa	ttaagaagtg	taaaaaatgga	1860

- 9 -

gcagaggaaa ctgaatgacc aagcaaacac ttgggtggac ttggcaaaga cccagaacat	1920
catgtatgat atgatttctg acttaaacga aaggagtgaa gacttcgaga agaggattgt	1980
tacctggaa acaaaactag agactttgat tggtagcatc caagccctcc ctgggctcat	2040
aagccagacc atcaggcagc agcagagaga tttcattgag gctcagatgg agagctacga	2100
caagcacgtc acttacaatg ctgagcggtc ccggtcctcg tccaggaggc ggccgtcctc	2160
ttccacagca ccaccaactt catcagagag tagctagaag agaataagtt aaccacaaaa	2220
taagactttt tgccatcata tggtaatat tttagctttt attgtaaagc ccctatggtt	2280
ctaattcagcg ttatccgggt tctgatgtca gaatcctggg aacctgaaca ctaagttta	2340
ggccaaaatg agtggaaaact cttttttttt ctttcagatg cacagggaat gcacctatta	2400
ttgctatata gattgttcct cctgtaattt cactaacttt ttattcatgc acttcaaaca	2460
aactttacta ctacattata tgatataaa taaaaaaaagt taatttcgga	2510

<210> 14  
<211> 19  
<212> DNA  
<213> artificial sequence

<220>  
<223> primer 1

<400> 14

tgcacagccc tggtggtag 19

<210> 15  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> artificial sequence

<220>  
<223> primer 2

<400> 15

tccatcatga aattgtgcac g 21

<210> 16  
<211> 31  
<212> DNA  
<213> artificial sequence

<220>  
 <223> probe

<400> 16

tggcaaggaa gctagaacctt accaaaggcag a	31
--------------------------------------	----

<210> 17  
 <211> 2865  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 17

ttttcggctg cttggtaacg ggctgccaga agagagagag gcagagagca gggcagcggc	60
ttcttgacgt cagggccaag cgaggggatc ggcgcagcaa ccccagctct ccccagagag	120
gggcggcccg accgctggag cggagcctga cgccaggcgc ccgcggagcg tgagttaggg	180
gcgcggggcgc cggtcagctg gggcgcagca tgccctctgc tccccgcaca tggagatcgc	240
cctggtgccc ctggagaacg gcgggtgccc gaccgtcaga ggaggcgatg aggcccgggc	300
aggctgcggc caggccacag ggggagagct ccagtgtccc ccgcacggctg ggctcagcga	360
tgggccaag gagccggcgc caaagggcg cggcgcgcag agagacgcgg actcgggagt	420
gcggcccttg cctccgctgc cggacccggg agtgcggccc ttgcctccgc tgccagagga	480
gctgccacgg cctcgacggc cgcctcccga ggacgaggag gaagaaggcg atccggcct	540
ggcacggtg gaggaccagg ctctggcac ggctccctg caccaccagc gcgtccacat	600
caacatctcc gggctgcgt ttgagacgc gctggcacc ctggcgact tccccaaacac	660
actcctgggg gacccgcaca agcgcctgcg ctacttcgac cccctgagga acgagtactt	720
cttcgaccgc aaccggccca gttcgacgg tatcctctac tactaccagt ccggggggcgc	780
cctgcggagg ccggtaacg tctccctgga cgtgtcgcg gacgagatac gcttctacca	840
gctggggac gaggccatgg agcgctccg cgaggatgag ggcttcatta aagaagagga	900
gaagccccctg ccccgcaacg agttccagcg ccaggtgtgg cttatctcg agtatccgga	960
gagctctggg tccgcgcggg ccatgcctat cgtctcggtc ttggttatcc tcattccat	1020
catcaccttc tgcttgaga ccctgcctga gttcaggat gaacgtgagc tgctccgcac	1080
ccctccggcg cccccaccagc ctcccgccgc cgcggccatgg gccaacggca gcgggggtcat	1140
ggccccggcc tctggcccta cggtggcacc gctctgcacc aggacccctgg ccgacccctt	1200
cttcatcggt gagaccacgt gcgtcatctg gttcaccttc gagctgctcg tgctgttctt	1260
ccgcctgcacc agcaaggcag ggttctcccg gaacatcatg aacatcatcg atgtggtggc	1320
catctcccc tacttcatca ccctggcac cgaactggca gagcagcagc caggggggtgg	1380

- 11 -

aggaggcggc cagaatgggc agcaggccat gtccctggcc atcctccgag tcatccgcct	1440
ggtcgggtg ttccgcacatc tcaagctctc ccgccactcc aaggggctgc agatcctggg	1500
caagaccttgcaggcctcca tgagggagct ggggctgctc atcttcttcc tcttcategg	1560
ggtcatcctc ttctccagtgcgtctactt cgccagaggct gacaaccagg gaacccattt	1620
ctctagcatc cctgacgcct tctggggc agtggtcacc atgaccactg tgggctacgg	1680
ggacatgagg cccatcactg ttggggcaa gatcggtggc tcgctgtgtg ccatacgccgg	1740
ggtcctcacc attgcccgc tctgtccccgt catcgatcc aacttcaact acttctacca	1800
ccggaaacg gatcacgagg agccggcagt ccttaaggaa gagcaggca ctcagagcca	1860
ggggccgggg ctggacagag gagtcagcg gaaggtcagc gggagcagg gatccttctg	1920
caaggctggg gggaccctgg agaatgcaga cagtgcggc agggcagct gccccctaga	1980
gaagtgtAAC gtcaggcca agagcaacgt ggacttgcgg aggtcccttt atgcctctg	2040
cctggacacc agccggaaa cagattgtg aaaggagatt caggcagact ggtggcagt	2100
gagtagggaa tggaggcgtt gctgaacatg gatatctaca ttataccgca gagtatttga	2160
agtcacactg taacctcagt ctaccctct ctttcactc ctttcctccc tccctcgatc	2220
ccccatttt ctctattctt tccatgacac ccaagggtcg cctattttta aaaagtacca	2280
cattccatga cgcaggagct gtggaaatgg tgagcgctgt gagatggatg tatttgtac	2340
cagtctccta tacccagcag agggataacc caaacaaaaa tgactctaaa tagccagat	2400
cccaagagat tatgtactc ctccatccat gtgttccaaa tttgctttac atatgattgt	2460
atttgtgtat agggaaaat attattttta tgcctggtaa gtggctttt gtactgttagt	2520
tcagatagag atatTTGGG tatattttca agatacatgt tgtattttatg gaagaaagag	2580
ttgtcctgat gtttttctgt gttacttata ttagagtcag agatcttggt atgggctgtt	2640
ctgtttccctg tgcctccaaag cctctgtctt ttctggatg tggatttggt gctttgtgtc	2700
tagggcagag tatgttcttg aagaaaggca aatctgactt tttctgtgcg ccttaaaca	2760
ttcttgtaac ttcttcaaa aagcatttta atgatattgg aggaataactt ctgataattt	2820
atgtcttta ttttatccc agggaaataaa aggttacctt gttga	2865

<210> 18  
 <211> 23  
 <212> DNA  
 <213> artificial sequence

<220>  
 <223> primer 1

<400> 18

cagggaaccc atttctctag cat 23

<210> 19  
<211> 19  
<212> DNA  
<213> artificial sequence

<220>  
<223> primer 2

<400> 19

tgtccccgta gcccacagt 19

<210> 20  
<211> 23  
<212> DNA  
<213> artificial sequence

<220>  
<223> probe

<400> 20

acgccttctg gtgggcagtg gtc 23

<210> 21  
<211> 1793  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 21

cgcgcccgcc ccgcgagcac agagcctcgc ctttgcgat ccggccggcc tccacacccg 60  
ccgcccagctc accatggatg atgatatcgc cgcgctcgtc gtcgacaacg gctccggcat 120  
gtgcaaggcc ggcttcgcgg ggcacgatgc ccccccggcc gtcgtccctt ccatcggtgg 180  
gcgcggccagg caccaggcgc tgatgggtgg catgggtcag aaggattcct atgtgggcga 240  
cgaggcccag agcaagagag gcatacctcac cctgaagtac cccatcgagc acggcatacg 300  
caccactgg gacgacatgg agaaaatctg gcaccacacc ttctacaatg agctgcgtgt 360  
ggctcccgag gagcaccccg tgctgctgac cgaggccccc ctgaacccca aggccaacccg 420  
cgagaagatg acccagatca tggttgagac cttcaacacc ccagccatgt acgttgctat 480  
ccaggctgtg ctatccctgt acgcctctgg ccgttaccact ggcacgtga tggactccgg 540  
tgacggggtc acccacaactg tgcccatcta cgaggggtat gcccctccccc atgcacatct 600

- 13 -

gcgtctggac ctggctggcc	660
ggacacctgac tgactacctc	
atgaagatcc tcaccgagcg	
cggctacage ttcaccacca	720
cggccgagcg ggaaatcgta	
cgtgacatta aggagaagct	
gtgtacgtc gcccctggact	780
tcgagcaaga gatggccacg	
gctgcttcca gctcctccct	
ggagaagagc tacgagctgc	840
ctgacggcca ggtcatcacc	
attggcaatg agcggttccg	
ctgccctgag gcactcttcc	900
agccttcctt cctggcatg	
gagtccctgtg gcatccacga	
aactaccttc aactccatca	960
tgaagtgtga cgtggacatc	
cgcaaagacc tgtacgccaa	
cacagtgtg tctggccgca	1020
ccaccatgta ccctggcatt	
gccgacagga tgcagaagga	
gatcaactgccc ctggcaccca	1080
gcacaatgaa gatcaagatc	
attgctcctc ctgagcgcaa	
gtactccgtg tggatcgccg	1140
gctccatcct gcctcgctg	
tccacccttcc agcagatgtg	
gatcagcaag caggagtatg	1200
acgagtcgg cccctccatc	
gtccaccgca aatgcttcta	
ggcggactat gacttagttg	1260
cgttacaccc tttcttgaca	
aaacctaact tgcgcagaaa	
acaagatgag attggcatgg	1320
ctttatgtt ttttttgtt	
ttgttttgtt tttttttttt	
tttttggctt gactcaggat	1380
ttaaaaactg gaacggtaa	
ggtgacagca gtcgggttgg	
gcgagcatcc cccaaagtcc	1440
acaatgtggc cgaggacttt	
gattgcacat tttttttttt	
ttaatagtca ttccaaatat	1500
gagatgcatt gttacaggaa	
gtcccttgcc atcctaaaag	
ccacccccact tctctctaag	1560
gagaatggcc cagtcctctc	
ccaagtccac acaggggagg	
tgatagcatt gctttcggt	1620
aaattatgtat atgcaaaatt	
tttttaatct tcgccttaat	
acttttttat tttgttttat	1680
tttgaatgat gagccttcgt	
gccccccctt cccccctttt	
gtcccccaac ttgagatgta	1740
tgaaggcttt tggtctccct	
gggagtggtt ggaggcagcc	
agggcttacc tgtacactga	1793
cttgagacca gttgaataaa	
agtgcacacc tta	

<210> 22  
<211> 20  
<212> DNA  
<213> artificial sequence

<220>  
<223> primer 1

<400> 22

tccaccccttcc agcagatgtg	20
-------------------------	----

<210> 23  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> artificial sequence

- 14 -

<220>  
<223> primer 2

<400> 23

ctagaagcat ttgcggtgga c

21

<210> 24  
<211> 28  
<212> DNA  
<213> artificial sequence

<220>  
<223> probe

<400> 24

atcagcaagc aggagtatga cgagtccg

28

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP2004/007364

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 C07K14/705 A61P9/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ, MEDLINE, EMBASE

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2002/094558 A1 (FINK MICHEL ET AL) 18 July 2002 (2002-07-18) paragraphs '0088!, '0089!; claims 17,18	1-5
X	US 5 670 335 A (KUBO YOSHIHIRO ET AL) 23 September 1997 (1997-09-23) column 5, lines 1-44 columns 27-28	1-5
X	US 2003/124568 A1 (EISENHARDT GISELA ET AL) 3 July 2003 (2003-07-03) paragraphs '0015!, '0017!, '0075!, '0108!	3, 4

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the International filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

27 October 2004

Date of mailing of the International search report

11/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Deck, A

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International Application No <b>PCT/EP2004/007364</b>
--

**C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NATTEL STANLEY ET AL: "Evolution, mechanisms, and classification of antiarrhythmic drugs: Focus on class III actions" AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY, vol. 84, no. 9A, 4 November 1999 (1999-11-04), pages 11R-19R, XP009038876 ISSN: 0002-9149 cited in the application figure 3 -----	1,3-5
X	MAINCRET FRANCOIS ET AL: "The endocannabinoid anandamide is a direct and selective blocker of the background K+ channel TASK-1" EMBO (EUROPEAN MOLECULAR BIOLOGY ORGANIZATION) JOURNAL, vol. 20, no. 1-2, 15 January 2001 (2001-01-15), pages 47-54, XP001203548 ISSN: 0261-4189 page 52, paragraph 3 -----	3,4
X	LESAGE F ET AL: "Molecular and functional properties of two-pore-domain potassium channels" AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY: RENAL, FLUID AND ELECTROLYTE PHYSIOLOGY, AMERICAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY, US, vol. 279, no. 5 Part 2, November 2000 (2000-11), pages F793-F801, XP002256647 ISSN: 0363-6127 table 2 -----	3,4
X	MATSUDA TOMOYUKI ET AL: "Effect of NIP-142 on carbachol-induced myocardial action potential shortening and human GIRK1/4 channel current" JAPANESE JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 88, no. Supplement 1, 2002, page 260P, XP009038919 & 75TH ANNUAL MEETING OF THE JAPANESE PHARMACOLOGICAL SOCIETY; KUMAMOTO, JAPAN; MARCH 13-15, 2002 ISSN: 0021-5198 paragraph '0796! -----	1,3-5
		-/-

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International Application No PCT/EP2004/007364
---

**C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KINDLER CHRISTOPH H ET AL: "Local anesthetic inhibition of baseline potassium channels with two pore domains in tandem" ANESTHESIOLOGY (HAGERSTOWN), vol. 90, no. 4, April 1999 (1999-04), pages 1092-1102, XP009038911 ISSN: 0003-3022 the whole document ----- TALLEY EDMUND M ET AL: "Modulation of TASK-1 (Kcnk3) and TASK-3 (Kcnk9) potassium channels. Volatile anesthetics and neurotransmitters share a molecular site of action" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 277, no. 20, 17 May 2002 (2002-05-17), pages 17733-17742, XP001203547 ISSN: 0021-9258 page 17741, paragraph 3 ----- TERSTAPPEN GEORG C ET AL: "The antidepressant fluoxetine blocks the human small conductance calcium-activated potassium channels SK1, SK2 and SK3." NEUROSCIENCE LETTERS, vol. 346, no. 1-2, 14 June 2003 (2003-06-14), pages 85-88, XP002302907 ISSN: 0304-3940 *Veröffentlicht im Internet am 14. Juni 2003* the whole document -----	3,4
Y	BARBUTI ANDREA ET AL: "Block of the background K <sup>+</sup> channel TASK-1 contributes to arrhythmogenic effects of platelet-activating factor" AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY, vol. 282, no. 6 Part 2, June 2002 (2002-06), pages H2024-H2030, XP009038912 ISSN: 0002-9513 the whole document -----	1-5
Y	WANG ZHIGUO ET AL: "Differential distribution of inward rectifier potassium channel transcripts in human atrium versus ventricle" CIRCULATION, vol. 98, no. 22, 1 December 1998 (1998-12-01), pages 2422-2428, XP002302908 ISSN: 0009-7322 the whole document -----	1-5

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/007364

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 2002094558	A1	18-07-2002	US	6309855 B1 US 2002032322 A1		30-10-2001 14-03-2002
US 5670335	A	23-09-1997	US WO	5492825 A 9504820 A1		20-02-1996 16-02-1995
US 2003124568	A1	03-07-2003	DE AU WO EP	10007468 A1 5032201 A 0161001 A2 1255836 A2		23-08-2001 27-08-2001 23-08-2001 13-11-2002

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/007364

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 7 C0/K14/705 A61P9/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 C07K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ, MEDLINE, EMBASE

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2002/094558 A1 (FINK MICHEL ET AL) 18. Juli 2002 (2002-07-18) Absätze '0088!, '0089!; Ansprüche 17,18 -----	1-5
X	US 5 670 335 A (KUBO YOSHIHIRO ET AL) 23. September 1997 (1997-09-23) Spalte 5, Zeilen 1-44 Spalten 27-28 -----	1-5
X	US 2003/124568 A1 (EISENHARDT GISELA ET AL) 3. Juli 2003 (2003-07-03) Absätze '0015!, '0017!, '0075!, '0108! ----- -/-	3,4

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,

eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

27. Oktober 2004

11/11/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Deck, A

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/007364

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGEBEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beir. Anspruch Nr.
X	NATTEL STANLEY ET AL: "Evolution, mechanisms, and classification of antiarrhythmic drugs: Focus on class III actions" AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY, Bd. 84, Nr. 9A, 4. November 1999 (1999-11-04), Seiten 11R-19R, XP009038876 ISSN: 0002-9149 in der Anmeldung erwähnt Abbildung 3 -----	1, 3-5
X	MAINCRET FRANCOIS ET AL: "The endocannabinoid anandamide is a direct and selective blocker of the background K+ channel TASK-1" EMBO (EUROPEAN MOLECULAR BIOLOGY ORGANIZATION) JOURNAL, Bd. 20, Nr. 1-2, 15. Januar 2001 (2001-01-15), Seiten 47-54, XP001203548 ISSN: 0261-4189 Seite 52, Absatz 3 -----	3, 4
X	LESAGE F ET AL: "Molecular and functional properties of two-pore-domain potassium channels" AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY: RENAL, FLUID AND ELECTROLYTE PHYSIOLOGY, AMERICAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY, US, Bd. 279, Nr. 5 Part 2, November 2000 (2000-11), Seiten F793-F801, XP002256647 ISSN: 0363-6127 Tabelle 2 -----	3, 4
X	MATSUDA TOMOYUKI ET AL: "Effect of NIP-142 on carbachol-induced myocardial action potential shortening and human GIRK1/4 channel current" JAPANESE JOURNAL OF PHARMACOLOGY, Bd. 88, Nr. Supplement 1, 2002, Seite 260P, XP009038919 & 75TH ANNUAL MEETING OF THE JAPANESE PHARMACOLOGICAL SOCIETY; KUMAMOTO, JAPAN; MARCH 13-15, 2002 ISSN: 0021-5198 Absatz '0796! ----- -/-	1, 3-5

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/007364

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>KINDLER CHRISTOPH H ET AL: "Local anesthetic inhibition of baseline potassium channels with two pore domains in tandem"  <b>ANESTHESIOLOGY</b> (HAGERSTOWN),          Bd. 90, Nr. 4, April 1999 (1999-04),          Seiten 1092-1102, XP009038911          ISSN: 0003-3022          das ganze Dokument</p> <p>-----</p>	3, 4
X	<p>TALLEY EDMUND M ET AL: "Modulation of TASK-1 (Kcnk3) and TASK-3 (Kcnk9) potassium channels. Volatile anesthetics and neurotransmitters share a molecular site of action"  <b>JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY</b>,          Bd. 277, Nr. 20,          17. Mai 2002 (2002-05-17), Seiten          17733-17742, XP001203547          ISSN: 0021-9258          Seite 17741, Absatz 3</p> <p>-----</p>	3, 4
X	<p>TERSTAPPEN GEORG C ET AL: "The antidepressant fluoxetine blocks the human small conductance calcium-activated potassium channels SK1, SK2 and SK3."  <b>NEUROSCIENCE LETTERS</b>,          Bd. 346, Nr. 1-2,          14. Juni 2003 (2003-06-14), Seiten 85-88,          XP002302907          ISSN: 0304-3940          *Veröffentlicht im Internet am 14. Juni 2003*          das ganze Dokument</p> <p>-----</p>	3, 4
Y	<p>BARBUTI ANDREA ET AL: "Block of the background K<sup>+</sup> channel TASK-1 contributes to arrhythmogenic effects of platelet-activating factor"  <b>AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY</b>,          Bd. 282, Nr. 6 Part 2,          Juni 2002 (2002-06), Seiten H2024-H2030,          XP009038912          ISSN: 0002-9513          das ganze Dokument</p> <p>-----</p>	1-5
Y	<p>WANG ZHIGUO ET AL: "Differential distribution of inward rectifier potassium channel transcripts in human atrium versus ventricle"  <b>CIRCULATION</b>,          Bd. 98, Nr. 22,          1. Dezember 1998 (1998-12-01), Seiten          2422-2428, XP002302908          ISSN: 0009-7322          das ganze Dokument</p> <p>-----</p>	1-5

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP2004/007364

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 2002094558	A1	18-07-2002	US US	6309855 B1 2002032322 A1		30-10-2001 14-03-2002
US 5670335	A	23-09-1997	US WO	5492825 A 9504820 A1		20-02-1996 16-02-1995
US 2003124568	A1	03-07-2003	DE AU WO EP	10007468 A1 5032201 A 0161001 A2 1255836 A2		23-08-2001 27-08-2001 23-08-2001 13-11-2002